

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til behandling af urotelialt karcinom

| | |
|--|---|
| Handelsnavn | Opdivo |
| Generisk navn | Nivolumab |
| Firma | Bristol Myers Squibb |
| ATC kode | L01XC17 |
| Virkningsmekanisme | Anti PD-1 |
| Administration/dosis | 3mg/kg iv. hver anden uge |
| EMA Indikation | Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy |
| Vurderet population ved Medicinrådet | Patienter med lokalavanceret inoperabelt metastaserende urotelialt karcinom der er progredieret under eller efter behandling med platinbaseret kemoterapi |
| Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer Sekretariatets arbejdsgruppe Fagudvalgets sammensætning (bilag 1) | 04-07-2017 05-07-2017 928 1.0 Anne Sofie Gram, Dorte Glintborg |

Indhold

| | | |
|-----|---|----|
| 1 | Baggrund..... | 4 |
| 1.1 | Nuværende behandling..... | 4 |
| 1.2 | Nivolumab | 4 |
| 2 | Formål..... | 5 |
| 3 | Kliniske spørgsmål | 5 |
| 3.1 | Hvad er den kliniske merværdi af nivolumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi? | 5 |
| 3.2 | Litteratursøgning | 8 |
| 4 | Databehandling/analyse..... | 9 |
| 5 | Referencer | 9 |
| 6 | Bilag | 11 |

Forkortelser

| | |
|---------------|--|
| ARR | Absolut risikoreduktion |
| 95 % CI | 95 % konfidensinterval |
| BSC | Best supportive care |
| EMA | European Medicines Agency |
| EORTC-QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30 |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System |
| HR | Hazard ratio |
| OR | Odds ratio |
| ORR | Objektiv responsrate |
| PS | Performancestatus |
| PICO | Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effekt mål) |
| PR | Partielt respons |
| RR | Relativ risiko |
| SAE | Alvorlige bivirkninger |
| UC | Urotelialt karcinom |

1 Baggrund

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af urotelialt karcinom (UC) [1-3]. Gennemsnitsalderen ved diagnostidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder.

Ca. halvdelen af patienterne med UC (ca. 500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv kræftform, som ubehandlet har en median overlevelse på 3-6 måneder. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever [1,2]. Den relative 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 % [3,4].

1.1 Nuværende behandling

Behandling af UC omfatter generelt kirurgi, strålebehandling og kemoterapi eller kombinationer af disse behandlingsmuligheder [2,3]. Metastatisk UC er som udgangspunkt inkurabelt.

I førstelinjebehandling af lokalavanceret eller metastaserende UC tilbydes patienter i performance status (PS) 0-2 hovedsageligt kombinationskemoterapi med platin-baseret kemoterapi og gemcitabin [1,3].

I andenlinjebehandling kan patienter med god PS 0-1 tilbydes behandling med vinflunin. Ved recidiv senere end 12 måneder efter neoadjuverende eller adjuverende kombinationsbehandling, samt ved recidiv mere end 6 måneder efter endt kemoterapi, benyttes dog typisk reinduktion med platinbaseret kombinationskemoterapi.

Der foreligger ingen nuværende behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) vedrørende UC.

1.2 Nivolumab

Nivolumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons.

Nivolumab blev godkendt af EMA den 2. juni 2017 til behandling af patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, hvor sygdommen progredierer under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af neoadjuvant eller adjuvant platinbaseret kombinationskemoterapi. Behandlingen administreres som 3mg/kg intravenøs infusion over 60 min. hver anden uge.

Nivolumab er i forvejen godkendt til en række andre metastatiske cancerformer såsom melanom, ikke-småcellet lungekræft, nyrekræft, hoved-halskræft og klassisk Hodgkins lymfom. Nivolumab blev godkendt af FDA til metastaserende UC i februar 2017.

2 Formål

Formålet er at vurdere den kliniske merværdi af nivolumab sammenlignet med standardbehandling med henblik på, om Medicinrådet skal anbefale generel ibrugtagning af nivolumab efter progression eller recidiv af UC under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Hvad er den kliniske merværdi af nivolumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi?

Population

Patienter, der er kandidater til behandling med nivolumab, er defineret som patienter i PS 0-1 med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, der er progredieret under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af platinbaseret neoadjuvant eller adjuvant kombinationskemoterapi.

Fagudvalget vil herunder forholde sig til effekt i forhold til PD-L1 status.

Fagudvalget vurderer, at patientgruppen udgør ca. 80-100 patienter årligt.

Intervention

Nivolumab

Komparator

1. Vinflunin

2. Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (best supportive care).

Vinflunin er af fagudvalget valgt som komparator hos patienter med god performancestatus (0-1), fordi dette svarer til aktuel dansk praksis. Da ikke alle patienter tåler behandling med vinflunin, ønsker fagudvalget ydermere data for nivolumab sammenlignet med ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling.

Effektmål

Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål og deres vigtighed

| Effektmål | Vigtighed | Kategori | Mindste klinisk relevante forskel | Grundlag for mindste klinisk relevante forskel |
|--|----------------|--|---|--|
| Effekt | | | | |
| Overlevelse (OS) | <i>Kritisk</i> | <i>Overlevelse</i> | <i>2 måneder eller 5 % ARR*</i> | <i>Fagudvalgets vurdering</i> |
| Objektiv responsrate (ORR) | <i>Vigtig</i> | <i>Overlevelse</i> | <i>10 % absolut forskel i responsrate</i> | <i>Fagudvalgets vurdering</i> |
| Responsvarighed | <i>Vigtig</i> | <i>Overlevelse</i> | <i>Median forskel på 2 måneder</i> | <i>Fagudvalgets vurdering</i> |
| Progressionsfri overlevelse (PFS) | <i>Vigtig</i> | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | <i>2 måneder eller 5 % ARR</i> | <i>Fagudvalgets vurdering</i> |
| Bivirkninger | | | | |
| Alvorlige bivirkninger (SAE el. Grad III-IV) | <i>Kritisk</i> | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | <i>5 % ARR</i> | <i>Fagudvalgets vurdering</i> |
| Livskvalitet | | | | |
| Livskvalitet Fx EORTC-QLQC-30 # | <i>Vigtig</i> | <i>Livskvalitet</i> | <i>5 point</i> | <i>Osova et al., J Clin Oncol, 1998.</i> |

* ARR: Absolut risikoreduktion

European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality-of-Life QuestionnaireCore-30

Valg af effektmål:

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Fagudvalget har derfor vurderet overlevelse som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at 2 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % som klinisk relevant.

Alvorlige bivirkninger (SAE's eller Grad III-IV)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger og grad III-IV bivirkninger er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet [5]. Fagudvalget anser grad III-IV bivirkninger som et kritisk effektmål, og fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

Vigtige effektmål

Objektiv responsrate (ORR)

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons. For nogle patienter vil ORR (f.eks. ved såkaldte non-target læsioner) ikke være evaluerbart, hvorfor fagudvalget vurderer, at ORR skal indgå som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i responsrate på 10 % er et patientrelevant effektmål, når ORR underinddeles i følgende kategorier:

- Komplet respons (CR): Radiologisk kræftfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet. For hverken vinflunin eller BSC rapporteres normalt tilfælde af komplet respons.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline.
- Progressiv sygdom (PD): Mindst 20 % øgning i tumorlæsioner i forhold til mindste mål (nadir).
- Stabil sygdom (SD): Hverken PR eller PD.

Responsvarighed (Duration of response, DOR)

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression eller til mindre end 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline RECIST v.1.1 [6]. DOR er relateret til ORR, og for at sikre overensstemmelse mellem effektmålene vurderer fagudvalget DOR som et vigtigt effektmål. Den mindste klinisk relevante forskel er 2 måneders median forskel i responsrate mellem grupperne.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression. PFS er en relevant markør i onkologiske studier, dog indikerer tidligere studier af nivolumab til andre indikationer samt andre immunonkologiske behandlinger, at PFS ikke nødvendigvis har god prædiktionsværdi for overlevelse [7-9]. Derfor har fagudvalget vurderet PFS som et vigtigt, men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer at 2 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % som klinisk relevant.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for UC patienter f.eks. vurderes med det validerede måleredskab European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [10]. Denne består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en

scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osaba et al., hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er >20 point [11].

Fagudvalget vurderer, at livskvalitet er et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Det grundlæggende er, at resultaterne for livskvalitet og de øvrige effektmål trækker i samme retning, således at den samlede effekt af behandlingen ikke påvirker patientens negativt. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste kliniske relevante forskel på en 100 pointskala er en ændring på 5 point.

Mindre vigtige effektmål

Behandlingsstop pga. bivirkninger

De negative effekter i introduktion af en ny behandling indgår i forekomsten af alvorlige bivirkninger, hvorfor fagudvalget vurderer behandlingsstop pga. øvrige bivirkninger som et mindre vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at det fortrinsvis vil være bivirkninger ved begyndelsen af behandlingen, som er relevante, og finder generelt, at det samlede antal alvorlige bivirkninger vil være et bedre udtryk for ulemperne ved behandlingen. Som følge heraf ekstraheres der ikke data for dette effektmål.

Ikke-alvorlige bivirkninger (Grad I-II)

Fagudvalget finder, at forekomsten af ikke-alvorlige bivirkninger er mindre vigtigt ift. vurdering af den kliniske merværdi, og vil derfor ikke lægge vægt på disse i vurderingen.

Patientbelastning

Med patientbelastning mener fagudvalget den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde til behandling. Der kan potentielt være betydningsfuld forskel i behandlingsfrekvensen mellem forskellige behandlinger, hvilket kan påvirke patientens livskvalitet. Fagudvalget finder derfor, at patientbelastning af betydning vil indgå i måling af livskvalitet, hvorfor effektmålet er mindre vigtigt ved vurdering af den kliniske merværdi.

3.2 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i MEDLINE og i, -CENTRAL.

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere lægemidlets generiske navn og handelsnavn, som kombineres med termer for indikationen.

Både indekseret- (f.eks. MESH) og fritekstsøgning herunder alternative stavemåder skal anvendes.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er kombineret, dokumenteres separat for hver af de anvendte databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

4 Databehandling/analyse

De fundne studier beskrives narrativt. Alle studier er som udgangspunkt af lav evidens kvalitet, da der ikke foreligger randomiserede studier ifølge den foreløbige ansøgning [12,13]. Derfor vurderes det ikke relevant at foretage indirekte statistiske sammenligninger, idet evidensens kvalitet hermed vil skulle nedgraderes yderligere.

5 Referencer

1. Lægehåndbogen. Blærekraft. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraft/>. Opdateret: Juni 2014.
2. von der Maase H, Steven K. Cancer vesicae urinae. Statusartikel. Ugeskr Læger 2002;164(23).
3. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark. <http://skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm>. Opdateret: December 2016.
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>. Opdateret: Juli 2016.
5. EORTC. Cancer Therapy Evaluation Group. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 (CTAE). 2006. <http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf>.
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 ;45: 228–47.
7. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016;375:1856–67. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602252>

8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;1803–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>.
9. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33 :1889–94.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85:365–76.
11. Osoba et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998; 1:139-144.
12. Sharma P, Retz M, Sie A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre , single-arm , phase 2 trial. *Lancet*. 2017;2045 (CheckMate 275):1–11.
13. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:1590–8.

6 Bilag

Fagudvalgets sammensætning

| Stilling | Navn | Udpeget af |
|----------------------|--------------------------|---|
| Professor | Jørgen Bjerggaard Jensen | Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS) |
| Overlæge, ph.d. | Andreas Carus | Region Nordjylland og Dansk selskab for klinisk onkologi (DSKO) |
| Overlæge | Peter Bue | Region Midtjylland |
| | Afventer udpegning | Region Syddanmark |
| Ledende overlæge | Lisa Sengeløv | Region Hovedstaden |
| Overlæge | Nessn Htum Majeed Azawi | Region Sjælland |
| Afdelingslæge, ph.d. | Kirstine Moll Harboe | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF) |
| Farmaceut | Michael Green Lauridsen | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS) |
| Patient | | Danske Patienter |
| Patient | | Danske Patienter |

Medicinerådets sekretariat

| | |
|---|---|
| <p><i>Projekt- og metodeansvarlige:</i></p> <p>Anne Sofie Gram Mail: asg@medicinraadet.dk Tlf: 21 34 34 42</p> <p>Dorte Glintborg Mail: dgl@medicinraadet.dk Tlf: 20 85 73 49</p> | <p>Medicinerådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø Tlf: 21 34 24 86</p> |
| <p><i>Fagudvalgskordinator:</i></p> <p>Ilse Linde Mail: ili@medicinraadet.dk Tlf: 21 34 24 90</p> | |